

4/7/1-4.

4/7/1
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c)1995 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010135830 WPI Acc No: 95-037081/06
XRAM Acc No: C95-016660

Prepns. for treatment of disorders resulting from plasma lipid
imbalances - comprising droloxifene as active agent

Patent Assignee: (DENE/) DENECKE R

Author (Inventor): DENECKE R

Number of Patents: 001

Number of Countries: 001

Patent Family:

| CC Number | Kind | Date | Week | |
|------------|------|--------|------|---------|
| DE 4320898 | A1 | 950105 | 9506 | (Basic) |

Priority Data (CC No Date): DE 4320898 (930624)

Abstract (Basic): DE 4320898 A

Prepn., for therapy and prophylaxis of disorders resulting from
imbalances of plasma lipids, comprises Droloxifene (I) as active agent.

USE - The prepn. is useful for treatment of arteriosclerosis,
hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, mixed hyperlipidaemia or
sphingolipidoses.

ADVANTAGE - The prepn. gives reduced side effects compared to
prior art prepns..

Dwg. 0/0

Derwent Class: B05;

Int Pat Class: A61K-031/135

BEST AVAILABLE COPY

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 43 20 898 A 1

51 Int. Cl.⁶:
A61K 31/135

21 Aktenzeichen: P 43 20 898.3
22 Anmeldetag: 24. 6. 93
43 Offenlegungstag: 5. 1. 95

DE 43 20 898 A 1

71 Anmelder:
Denecke, Rainer, Dr.med.vet., 20149 Hamburg, DE

74 Vertreter:
Klickow, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Hansmann, D.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 22767 Hamburg

72 Erfinder:
gleich Anmelder

- 54 Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten
- 57 Das Präparat dient zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten. Als Wirkstoff ist eine Dosis Droloxifene enthalten.

DE 43 20 898 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen
BUNDESDRUCKEREI 11. 94 408 081/159

6/33

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten.

Derartige Krankheitsbilder treten beispielsweise auf, wenn zu hohe Blutfettwerte vorliegen und hierdurch insbesondere das Auftreten von Arteriosklerose begünstigt wird. Wichtige hierbei auftretende Effekte werden beispielsweise im Aufsatz "Biology of Disease" Peter F. Davies, Laboratory Investigation, Vol. 55, No. 1, Seite 5 ff., 1986, beschrieben. Maßnahmen zur Senkung kritischer Werte werden in "One Year Study of Effects of an Oestrogen-Dominant Oral Contraceptive on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins A-I and A-II and Hepatic Microsomal Function", P.V. Luoma, J.E. Heikkinen, C. Ehnholm und P.R. Ylöstalo, European Journal of Clinical Pharmacology (1987), 31: 563—567, beschrieben. Weitere Erkrankungen, die mit Hilfe von Droloxifene prophylaktisch und therapeutisch beeinflusst werden können, sind primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämien (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und die gemischte Hyperlipidämie) sowie Störungen der komplexen Lipide (Lipoide), z. B. Sphingolipidosen. Aufgrund empirischer Beobachtungen ist weiterhin bekannt, daß Hyperlipidämien das Endometriose-Syndrom der Frau negativ beeinflussen.

Hierbei handelt es sich um heterotopische Uterus-Schleimhautanlagen in diversen Geweben die funktionell aktiv sind und somit sehr heterogene Krankheitsbilder induzieren können.

Die bislang bekannten Präparate sind jedoch nicht in ausreichender Weise dafür geeignet, mit geringen Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit bei den jeweils vorgesehenen Indikationen und Applikationsformen zu gewährleisten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Präparat der einleitend genannten Art derart anzugeben, daß eine hohe Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion von Nebenwirkungen erreicht wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß als Wirkstoff eine Dosis Droloxifene enthalten ist.

Die Herstellung von Droloxifene wird in der EP-OS 0 054 168 beschrieben. Es handelt sich bei Droloxifene im wesentlichen um modifiziertes Tamoxifen, bei dem eine Hydroxylgruppe bezüglich ihrer Positionierung verändert wurde. Eine Indikation von Droloxifene zur Behandlung von Knochenkrankheiten findet sich in der EP-OS 0 509 317.

Eine weitere Variation bei der pharmakologischen Verwendung von Droloxifene wird in "Droloxifene, A New Anti-oestrogen in Postmenopausal Advanced Breast Cancer: Preliminary Results of a Double-blind Dosefinding Phase II Trial", Peter F. Bruning, Eur. J. Cancer, Vol. 28A, No. 8/9, Seite 1404—1407, 1992, erläutert. Eine andere Verwendung des Wirkstoffes Tamoxifen findet sich im Aufsatz "Antiestrogens. 3. Estrogen Receptor Affinities and Antiproliferative Effects in MCF-7 Cells of Phenolic Analogues of Trioxifene...", Charles D. Jones, Larry C. Blaszcak, Mary E. Goettel, Tulio Suarez, Thomas A. Crowell, Thjomas E. Mabry, Peter C. Ruenitz und V. Srivatsan, Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, Seite 931—938.

Die Wirksamkeit von Droloxifen für die vorgesehenen Indikationen ergab sich im Tierversuch, der an Ratten durchgeführt wurde. Die Versuchsergebnisse werden durch die nachfolgenden Tabellen verdeutlicht.

Es wurde ein 13-wöchiger Fütterungsversuch mit Droloxifene-Citrat an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt. Neben einer Kontrollgruppe ("C" erhielt das Lösungsmittel von Droloxifene) wurden sechs Behandlungsgruppen mit folgenden Dosierungen geprüft:

| | |
|-------------|--------------------------------|
| Gruppe I: | 2 mg/kg Körpergewicht am Tag |
| Gruppe II: | 4 mg/kg Körpergewicht am Tag |
| Gruppe III: | 8 mg/kg Körpergewicht am Tag |
| Gruppe IV: | 16 mg/kg Körpergewicht am Tag |
| Gruppe V: | 32 mg/kg Körpergewicht am Tag |
| Gruppe VI: | 120 mg/kg Körpergewicht am Tag |

Folgende Blutparameter wurden 6 beziehungsweise 13 Wochen nach Versuchsbeginn bestimmt:

1. Cholesterin
2. Triglyceride.

Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Alle Behandlungsgruppen zeigten eine deutliche Senkung der Cholesterinwerte.

Die höheren Dosisgruppen zeigten darüber hinaus signifikant geringere Triglyceridspiegel; der Fettspiegel im Blut konnte somit wesentlich gesenkt werden.

DE 43 20 898 A1

Cholesterin (mmol/l)

Männchen

| Gruppe | | Woche | Woche |
|--------|----|-------|-------|
| | | 6 | 13 |
| C | XM | 2.04 | 1.90 |
| | SD | .22 | .24 |
| I | XM | 1.11 | 1.10 |
| | SD | .07 | .12 |
| II | XM | 1.31 | 1.14 |
| | SD | .20 | .20 |
| III | XM | 1.34 | 1.22 |
| | SD | .16 | .19 |
| IV | XM | 1.23 | 1.56 |
| | SD | .18 | .22 |
| V | XM | 1.14 | 1.22 |
| | SD | .15 | .09 |
| VI | XM | 1.33 | 1.08 |
| | SD | .12 | .06 |

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

DE 43 20 898 A1

Weibchen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Gruppe | | Woche 6 | Woche 13 |
|--------|----|------------|-------------|
| C | XM | 2.45 | 2.78 |
| | SD | .22 | .44 |
| I | XM | 1.43 | 1.57 |
| | SD | .26 | .11 |
| II | XM | 1.96 | 1.48 |
| | SD | .15 | .15 |
| III | XM | 1.92 | 1.59 |
| | SD | .15 | .22 |
| IV | XM | 1.58 | 1.30 |
| | SD | .10 | .11 |
| V | XM | 1.54 | 1.41 |
| | SD | .24 | .15 |
| VI | XM | 1.53 | 1.27 |
| | SD | .19 | .12 |

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

DE 43 20 898 A1

Triglyceride (mmol/l)

Männchen

| Gruppe | | Woche 6 | Woche 13 |
|--------|----|------------|-------------|
| C | XM | 2.229 | 1.299 |
| | SD | .393 | .256 |
| I | XM | 3.012 | 1.599 |
| | SD | .404 | .916 |
| II | XM | 1.770 | .772 |
| | SD | .380 | .186 |
| III | XM | 1.406 | .850 |
| | SD | .304 | .265 |
| IV | XM | .666 | .628 |
| | SD | .121 | .123 |
| V | XM | .841 | .580 |
| | SD | .272 | .126 |
| VI | XM | .608 | .496 |
| | SD | .165 | .084 |

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

BEST AVAILABLE COPY

DE 43 20 898 A1

Weibchen

| Gruppe | Woche | |
|--------|-------|-------|
| | 6 | 13 |
| C | XM | 1.351 |
| | SD | .382 |
| I | XM | 1.187 |
| | SD | .132 |
| II | XM | .744 |
| | SD | .204 |
| III | XM | .907 |
| | SD | .289 |
| IV | XM | .569 |
| | SD | .138 |
| V | XM | .571 |
| | SD | .109 |
| VI | XM | .458 |
| | SD | .142 |

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

Patentansprüche

1. Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine Dosis Droloxifene enthalten ist.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Lipidsenker vorgesehen ist.
3. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Cholesterinsenker vorgesehen ist.
4. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Triglyceridsenker vorgesehen ist.
5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Senker der gemischten Hyperlipoproteinämie vorgesehen ist.
6. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Senker von komplexen Lipiden (Lipoiden), insbesondere von Phospholipiden oder Glykolipiden, vorgesehen ist.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein von Droloxifene abgeleitet-

tes Derivat enthalten ist.

8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene-Zitrat enthalten ist.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als Salz anorganischer Säuren vorliegt.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als Salz organischer Säuren vorliegt. 5

11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als isomere Form von Droloxifene ausgebildet ist.

12. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als enantiomere Form von Droloxifene ausgebildet ist. 10

13. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als diastereoisomere Form von Droloxifene ausgebildet ist.

14. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als pharmazeutisch verträgliches Salz ausgebildet ist.

15. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis als Füllung einer Kapsel ausgebildet ist. 15

16. Präparat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllung als eine pulverförmige Substanz ausgebildet ist.

17. Präparat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllung als eine Substanzdispersion ausgebildet ist. 20

18. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis im Bereich einer Tablette angeordnet ist.

19. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer dosierbaren Flüssigkeit gelöst ist.

20. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer Flüssigkeit dispergiert ist. 25

21. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer speziellen galenischen Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und/oder verlängerter Retention angeordnet ist. 30

35

40

45

50

55

60

65